EDITORIAL

QUIMIOTERAPIA BASADA EN EL PERFIL GENÉTICO EN EL CÁNCER DE PULMÓN: NUEVOS TRATAMIENTOS PARA NUEVAS DIANAS

J.J. Reina Zoilo.

Sección de Oncología Médica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de mortalidad por cáncer en España. Sin embargo, la supervivencia del cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) apenas alcanza el 15% a los 5 años si incluimos todos los estadios. Esta situación es especialmente desfavorable en los pacientes con CNMP avanzado o metastásico. En ellos el tratamiento estándar sigue siendo la quimioterapia citotóxica que solo modifica ligeramente la supervivencia y, en cambio, provoca una toxicidad considerable.

Los avances en el conocimiento de la biología molecular del CNMP están descubriendo nuevas dianas terapéuticas y, consecuentemente, están apareciendo nuevos fármacos dirigidos específicamente a estas dianas. Estos tratamientos son completamente diferentes a los utilizados habitualmente en oncología. Por una parte podrían tener una eficacia mayor o única en los pacientes que presentan un determinado perfil genético o metabólico. Además, suelen tener una toxicidad diferente y generalmente menor a la de la quimioterapia clásica.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor,* EGFR) regula importantes factores en la tumorogénesis como la proliferación, apoptosis, angiogénesis e invasión. Varios estudios asocian la sobreexpresión del EGFR con el nacimiento y progresión de los CNMP[1]; además datos preclínicos y clínicos sugieren que las mutaciones del EGFR serían eventos tempranos en el desarrollo de estas neoplasias[2]. Las mutaciones somáticas del EGFR aparecen en aproximadamente el 10% de los adenocarcinomas de pulmón en pacientes occidentales y en el 30-50% en los pacientes asiáticos[3]. De forma característica, estas mutaciones ocurren por delecciones en los exones 19 ó 21 y son más frecuentes en mujeres y en no fumadores. Habitualmente las mutaciones del EGFR se asocian a pacientes con mejor pronóstico, independientemente del tratamiento que reciban[4]. De forma contraria, las amplificaciones del EGFR, que aparecen en un 40-80% de CNMP, se asocian a un peor pronóstico y son un marcador de riesgo para desarrollar un CNMP cuando se detectan en el esputo de fumadores[5]. Los inhibidores de la tirosín-quinasa (ITQ) del EGFR son los fármacos contra dianas específicas que han mostrado una mayor actividad contra el CNMP. Actualmente están disponibles 2 ITQ por vía oral, gefitinib y erlotinib, que se encuentran aprobados por las agencias sanitarias para su utilización en la 2ª y 3ª línea de tratamiento, tras falta de respuesta a las combinaciones con sales de platino. El estudio BR.21[6] incluyó a 731 pacientes (en los que no se determinó el estatus del EGFR) con CNMP en estadio avanzado que habían progresado tras una o dos líneas de quimioterapia tradicional. Fueron distribuidos de manera aleatoria a recibir placebo o erlotinib. A pesar del escaso porcentaje de respuestas radiológicas (9%), los pacientes que recibieron erlotinib tuvieron una supervivencia significativamente superior al grupo placebo (hazard ratio 0,70; $p<0,001$). Además, los pacientes con erlotinib mostraron un aumento significativo de los ítems de calidad de vida[7]. Por desgracia, estos buenos resultados no se han confirmado cuando se utilizan los ITQ en primera línea de tratamiento del CNMP avanzado o metastásico; el estudio TALENT[8], distribuyó de manera aleatoria 1.159 pacientes con CNMP avanzado: unos recibieron un tratamiento con cisplatino más gemcitabina (una de las combinaciones habituales) con placebo, frente a otro grupo que recibió la misma combinación con erlotinib; no hubo diferencias en cuanto a respuesta radiológica, intervalo libre de progresión ni supervivencia. Actualmente se está evaluando la utilidad del erlotinib en otras situaciones como: tratamiento de mantenimiento en pacientes que respondan a quimioterapia, en primera línea como único fármaco en ancianos[9] y en los carcinomas broncoalveolares.

Uno de los aspectos más interesantes, especialmente en el erlotinib, es la relación entre las alteraciones moleculares del EGFR y el nivel de actividad de los ITQ. Algunos estudios han encontrado una relación significativa entre el estatus mutacional del EGFR y el aumento de supervivencia con erlotinib en pacientes con CNMP[10]. Sin embargo se trata de estudios no aleatorizados y

Recibido: 3 de diciembre de 2008. Aceptado: 7 de enero de 2009

Juan José Reina Zoilo
Sección de Oncología Médica. Hospital Juan Ramón Jiménez
Ronda Norte, s/n. 21003. Huelva
juanjoreinaz@yahoo.es

muchos de ellos se comparan con series históricas, por lo que el análisis molecular del EGFR aún no se ha incorporado a la práctica clínica habitual.

Por otra parte, el BRCA1 (*breast cancer* 1) es un gen de susceptibilidad al cáncer de mama y ovario. El BRCA1 juega un papel central en la reparación del ADN dañado. Las células cancerígenas que sobreexpresan BRCA1 parecen tener una mayor sensibilidad a los agentes antimicrotúbulos (como el paclitaxel o docetaxel) y una menor sensibilidad a las sales de platino que los tumores con déficit de BRCA1. En un estudio reciente se ha comprobado que la expresión de BRCA1 es un marcador predictivo de respuesta para la quimioterapia neoadyuvante con cisplatino en los pacientes con CNMP[11].

En este número de nuestra revista, Bermejo et al.[12] presentan un estudio que incluye 40 pacientes con CNMP estadio IV. A 26 de ellos les aplican un tratamiento sistémico basado en el estatus mutacional del EGFR y en los niveles de expresión del gen BRCA1 y los comparan con el grupo que no pudo ser analizado. A pesar de que el número de pacientes no es elevado y el seguimiento es aún escaso, observan que el grupo tratado según perfil genético tiene una mayor respuesta, un mayor intervalo libre de progresión y, sobre todo, un aumento significativo de la supervivencia. El mayor número de estudios sobre el valor del EGFR como factor predictivo de respuesta, me hace coincidir con los autores en que para el "primer punto de decisión" debemos utilizar la presencia de mutación del EGFR antes que los niveles de BRCA1. Por otra parte, la distinta procedencia de los autores (cirugía torácica y oncología), nos viene a indicar que la utilización de los nuevos factores predictivos y tratamientos necesitarán aún mayor coordinación entre todas las especialidades que atienden al paciente con CNMP, para que pueda ser tratado con el nivel de calidad adecuado.

Existen otros estudios interesantes que valoran algoritmos de decisión terapéutica en el CNMP basados en el análisis molecular[13]. Es probable que en un futuro próximo utilicemos estos árboles de decisión en nuestros pacientes. Pero, como siempre en oncología, es necesario no precipitarse y esperar a la realización de estudios aleatorizados que aclaren definitivamente su utilidad. En este sentido, es interesante reseñar que a nivel mundial se espera con mucho interés un trabajo del Grupo Español de Cáncer de Pulmón sobre un estudio aleatorizado en pacientes con CNMP y EGFR mutado, en los que se comparan los resultados del tratamiento de primera línea con quimioterapia tradicional frente a erlotinib[14].

BIBLIOGRAFÍA

1. Sato M, Shames DS, Gazdar AF, Minna JD. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. J Thorac Oncol 2007; 2: 327-43.
2. Godin-Heymann N, Bryant I, Rivera MN, et al. Oncogenic activity of epidermal growth factor receptor kinase mutant alleles is enhanced by the T790M drug resistance mutation. Cancer Res 2007; 67: 7319-26.
3. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in nonsmall-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 587-95.
4. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. N Engl J Med 2008; 358: 1160-74.
5. Tsao M-S, Sakurada A, Cutz J-C, et al. Erlotinib in lung cancer molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med 2005; 353: 133-44.
6. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated nonsmall-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353: 123-32.
7. Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. J Clin Oncol 2006; 24: 3831-3837.
8. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced nonsmall-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. J Clin Oncol 2007; 25: 1545-1552.
9. Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naive patients ≥ 70 years of age treated with erlotinib for advanced non small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 760-766.
10. Sakurada A, Shepherd FA, Tsao MS: Epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer: Impact of primary or secondary mutations. Clin Lung Cancer 2006; 7 (S4): S138–S144.
11. Taron M, Rosell R, Felip E, et al: BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer. Hum Mol Genet 2004; 13: 2443-2449.
12. Bermejo E, Cobos M, Arrabal R. Quimioterapia basada en el perfil genético en carcinoma broncogénico en estadio IV. Neumosur 2008; 20.4: 191-194.
13. Simon G, Sharma A, Li Xi, et al. Feasibility and efficacy of molecular analysis-directed individualized therapy in advanced nonsmall-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 2741-6.
14. United States Institutes of Health; Clinical Trial NCT00446225: Phase III, multicenter, open-label, randomized trial of Erlotinib (Tarceva®) versus chemotherapy in patients with advanced NSCLC with mutations in the Tyrosine Kinase (TK) domain of the EGFR.(Acceso el 03/12/2008 en http://clinicaltrials.gov/show/NCT00446225).